Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. R. Rössle

Über Mischkrebse der Gallenblase

Zugleich ein Beitrag zur Metaplasiefrage

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Wilhelm Roessiger
aus Basel

1930

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. R. Rössle

Über Mischkrebse der Gallenblase

Zugleich ein Beitrag zur Metaplasiefrage

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Wilhelm Roessiger
aus Basel

1930

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von Professor Rössle.

Tag der Promotion 28. November 1929.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Abdruck aus den „Beiträgen zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie“, begründet von Ziegler, herausgegeben von Aschoff. (Bd. LXXXV, H. 1, 1930.)

Verlag von Gustav Fischer in Jena.

I. Vorkommen.

Die Krebse der Gallenblase, die z. T. oder ausschließlich aus Plattenepithel aufgebaut sind, haben schon lange die Aufmerksamkeit der Forscher auf sich gelenkt. Die Zahl der in der Literatur zu findenden Fälle von reinem Plattenepithelkrebs der Gallenblase beträgt ungefähr 30. Ceccarelli hat bis zum Jahr 1923 25 Fälle zusammengestellt und einen eigenen beigefügt, davon sind 20 reine Plattenepithelkrebse. In dieser Zusammenstellung nicht mit gerechnet sind 7 von Pollack und Lubarsch mitgeteilte Fälle, schließlich hat Awoki im Jahre 1925 einen weiteren Fall veröffentlicht. Die Mischkrebse der Gallenblase, also Krebse, in denen nebeneinander Plattenepithel- und Zylinderepithelwucherungen zu finden sind, sind seltener. Ich entnehme einer Arbeit von Plenge, daß bis zum Jahr 1927 8 Fälle von Adenocancroid der Gallenblase beschrieben worden sind, nämlich von Mönckeberg, Goebel, Deetz, Buchmann, Mulot, Simmonds, Marcora und Ceccarelli.

Im Falle von Mönckeberg handelte es sich um eine 77jährige Frau, die seit 4—6 Jahren an Schmerzen in der Gallenblasengegend litt und dabei

nie Ikterus hatte. Die operierte Gallenblase zeigte ein infiltrierendes Adenokarzinom, an anderen Stellen ein Cancroid mit Interzellularbrücken und Verhornung. An Berührungsstellen von Adenokarzinom und Cancroid traf er auf erweiterte Drüsenlumina, in welchen typische Cancroidperlen saßen. Bei der Sektion fand sich ein Stein im D. choledochus. Zwei Drüsenmetastasen enthielten beide Krebsbestandteile getrennt, eine andere Drüse zeigte reines Adenokarzinom. MÖNCKEBERG nahm deshalb doppelte Tumorbildung an und sprach von „Doppelkrebs".

Auch DEETZ nimmt in seinem Fall (Fall 3) doppelte Tumorbildung an, nämlich einen Plattenepithelkrebs der Gallenblase mit gleichzeitigem Zylinderzellkrebs des Choledochus. BUCHMANN beschreibt eine Kombination von Cancroid und Zylinderzellkrebs bei einer 66jährigen Frau, bei der es zweimal zu Fistelbildung nach außen gekommen war. Nach BUCHMANN's Schilderung verdient dieser Tumor den Namen „Mischkrebs". Ebenso spricht SIMMONDS von Mischkrebs der Gallenblase bei einer 73jährigen Frau. Auch den Fall MÖNCKEBERG möchte er als Mischkrebs bezeichnen, da getrennte Metastasenbildung auch bei anderen Mischgeschwülsten vorkomme und deshalb nicht für doppelte Tumorbildung beweisend sei.

In allen zitierten Fällen wurden gleichzeitig Steine gefunden, außerdem handelt es sich fast stets um weibliche Personen.

Da, wie ersichtlich, die Zahl der veröffentlichten Fälle eine geringe ist, so scheint es nicht überflüssig, ein paar weitere Fälle zu beschreiben, besonders auch, da die Frage der Herkunft des ortsfremden Epithels eng mit der noch nicht geklärten Metaplasiefrage verknüpft ist. Zunächst möchten wir eine Beschreibung der Fälle geben. Nachher soll auf die Entstehungsmöglichkeiten des ortsfremden Epithels und auf die Metaplasiefrage kurz eingegangen und von einem neuen Gesichtspunkt eine Erklärung versucht werden.

II. Eigene Fälle.

a) 3 Fälle von Mischkrebs der Gallenblase.

Der erste unserer Fälle stammt aus dem Jahre 1906 und wurde in München von Herrn Prof. RÖSSLE seziert. Aus dem Sektionsprotokoll konnten wir folgendes, gekürzt, entnehmen:

Fall 1 (S. N. 676/06) 56jähriger Mann.

Die Leber überragt den Rippenbogen handbreit. Die Gegend der Gallenblase ist in eine Anzahl kleiner, fest miteinander verbundener Knoten verwandelt. Die Flexura dextra coli ist damit verwachsen, gleichfalls ein Stiel des ziemlich fettarmen Netzes. Das parietale Peritoneum und die Serosa der Därme sind glatt und glänzend. In Mesenterium und Netz finden sich einige wenige haselnußgroße Knoten. Auch der Pylorus ist gegen die Knoten der Gallenblasengegend herangezerrt. Der Magen ist ziemlich eng, fast leer, die Schleimhaut faltig, leicht gerötet, in der Pylorusgegend zäh anhaftender membranartiger Schleim. Pylorus selbst zart, zusammengezogen, leicht dehnbar. Die Mucosa des Duodenums ist anscheinend intakt. Auf Druck läßt sich aus der Papilla Vateri eben etwas trüber, galliger Saft ausdrücken. Der D. choledochus ist für eine feine Sonde 3,5 cm von der

Papille aus durchgängig. Wie sich nach Aufschneiden ergibt, gleitet die Sonde an 2 zackigen dunkelgelben, im untersten Ende des Ganges verkeilten Steinen vorbei. Oberhalb der Steine ist die Wand von Krebs durchsetzt, die Innenfläche unregelmäßig zottig, höckerig, die Schere geht durch mürbes Gewebe. Die Gallenblase selbst ist wie der Gang von krümeligen, gelben, rühreiartig aussehenden Massen vollkommen erfüllt. Sie ist in eine fast gänseeigroße, fächerige Höhle mit zottig zerfallener Wand verwandelt. Divertikel bilden Fächer für sich, in denen zahlreiche Steine sitzen. Auch dem Inhalt sind zahlreiche haselnußgroße Steine beigemengt. Der Verlauf des D. cysticus ist nicht sicher feststellbar, weil seine Wand durch Krebs krümelig erweicht ist. Im D. hepaticus, anscheinend dicht über der Mündung des Cysticus, sitzt ein etwa haselnußgroßer, sehr dunkler Stein. Zentral davon ist der D. hepaticus erweitert, von Geschwulstmassen erfüllt.

In der ganzen Leber sind zahlreiche größere und kleinere Krebsknoten zerstreut. Ein fast faustgroßes Konglomerat von Metastasen nimmt den rechten Leberrand ein. In der Nähe der Gallenblase hängt dieses Konglomerat mit der stark veränderten Gallenblase zusammen. Das Lebergewebe ist intensiv braungrün, Lebergänge stark erweitert, Wandungen glatt und glänzend.

Pathologisch-anatomische Diagnose:

Weicher, zerfallender Krebs der Gallenblase und des D. choledochus mit Steinbildung, besonders in Divertikeln der Blase.

Nebenbefunde:

2 eingekeilte Steine oberhalb der Papilla Vateri, starker allgemeiner Stauungsikterus. Chronische fibröse und ulcerierende Endocarditis der Mitralis, braune Atrophie des Herzens. Zahlreiche Metastasen der Leber, der Portaldrüsen, spärliche in Netz und Mesenterium. Altersemphysem. Schleichende Tuberkulose der linken Spitze mit Verwachsungen daselbst. Anämie. Kachexie.

Zur mikroskopischen Untersuchung standen uns Schnitte durch verschiedene Metastasen in der Leber und Schnitte einer portalen Lymphdrüse zur Verfügung:

Eine Lebermetastase zeigt bei schwacher Vergrößerung zur Hauptsache den Bau eines Adenokarzinoms. Man sieht verschieden große, mit Epithel ausgekleidete Räume, die voneinander getrennt sind durch schmälere und breitere Bindegewebssepten. Bei starker Vergrößerung sieht man, daß das Epithel sehr unregelmäßig angeordnet und sehr vielgestaltig ist. Nur an wenigen Stellen ist es hochzylindrisch und einschichtig, z. T. blasig, mit an der Basis der Zelle liegendem Kern. Meist sind die Zellen kubisch und unter sich ungleich in bezug auf die Größe der ganzen Zelle und auch die Größe und Form der Kerne, und außerdem ist die Epithelauskleidung an vielen Stellen mehr oder weniger geschichtet. Diese Vielgestaltigkeit findet sich oft in ein und demselben Lumen, so daß hochzylindrisches, einschichtiges Epithel in mehrschichtiges, von polygonalen, protoplasmaarmen, großkernigen Zellen gebildetes Epithel übergeht, das dann ins Lumen als Höcker vorspringt. An anderen Stellen sind diese polygonalen Zellen plasmareich, plattenepithelartig. Es fehlen aber die typische Faserung und die Interzellularbrücken. Manche Drüsenlumina sind leer, andere aber sind erfüllt mit eosinophilen, homogenen Massen, die stellenweise eine konkrementartige, konzentrische Schichtung erkennen lassen, offenbar handelt es sich um Sekret. An anderen Stellen sind diese Massen feinkörnig, offenbar Detritus. Nekrosen finden sich

auch im Zwischengewebe und über größere Strecken im Präparat verstreut. Neben diesen Drüsenlumina begrenzenden Epithelien finden sich wenige solide Epithelnester, teils isoliert, teils mit den Drüsenepithelien im Zusammenhang, von ihnen als solide Zapfen ausgehend. Diese Zellen sind verschieden groß, polygonal mit deutlichem Protoplasma. Ihr Kern ist groß, meist rundlich, oft blasig, aber ziemlich dunkel gefärbt, mit feiner Struktur. An vielen Stellen finden sich atypische Mitosen, an wenigen Stellen Riesenzellenbildung. Da und dort dringen Geschwulstzellen in kleinen Gruppen oder einzeln ins umgebende Bindegewebe ein. Das Bindegewebe ist im ganzen zellarm, faserreich, zeigt aber an vielen Stellen eine kleinzellige Infiltration.

Eine andere Lebermetastase zeigt vorwiegend das Bild eines Plattenepithelkarzinoms. An manchen Stellen sind sämtliche Schichten der Epidermis deutlich zu erkennen, die peripheren Zellen mit ziemlich dunkel gefärbten Kernen stehen in ein oder zwei Reihen zusammen, sind da und dort leicht spindelig, senkrecht zum bindegewebigen Stroma gerichtet und entsprechen den Basalzellen. Dann folgen nach innen zu Zellen mit mehr Protoplasma, mit schwächer gefärbten Kernen, mit deutlichen Zellgrenzen, da und dort mit Faserung im Plasma und mit Interzellularbrücken. Schließlich folgen Zellen mit Keratohyalinkörnern mit ganz blassem oder ungefärbtem Kern oder körnigem Kernzerfall und an manchen Stellen findet sich zentral Hornsubstanz, lamellenartig, oft in Form der Zwiebelschalenbildung, also typische Hornperlen, stellenweise findet sich darin Kalk. Da und dort sieht man in der Stachelzellschicht Vakuolen, die teils im Protoplasma, teils in den Kernen gelegen sind. Solche konzentrisch geschichteten Plattenepithelnester sind nun unter sich durch Plattenepithelbänder in der mannigfachsten Art verbunden. Breitere Bänder bestehen aus Basalzellen und Stachelzellen, schmälere Stränge bestehen oft nur aus undifferenzierten Basalzellen. Nekrosen in den zentralen Partien der Metastasen sind häufig. Das bindegewebige Stroma ist im ganzen zellarm, gefäßreich, an manchen Stellen sehr locker.

An anderen Stellen besteht der Krebs aus ganz uncharakteristischen, polygonalen Zellen mit unregelmäßig geformten und gefärbten Kernen. Streifen und schmale Züge solcher Zellen durchziehen ein lockeres Stroma und lösen sich hie und da zu einzelnen Zellen auf, die sich im Gewebe verlieren. Die Grenzen dieser Metastasen gegen das Lebergewebe sind unscharf. Überall dringen schmale Krebsbänder zwischen die Leberzellbalken ein. In dieser Grenzzone sieht man oft Krebszellen, die sich radiär wie um ein Lumen zu gruppieren scheinen, bleiben aber dabei polygonal oder werden höchstens kubisch. Schließlich finden sich hier auch richtige Lumenbildungen. Nicht zu verwechseln sind diese krebsigen Partien mit den wenigen Gallengangswucherungen, die hier anzutreffen sind, aber ein höheres Epithel und regelmäßigere Formen aufweisen.

An anderen Tumorstellen, hauptsächlich in den Randgebieten, finden sich nebeneinander die beiden Komponenten, nämlich Plattenepithel und drüsige Teile. Neben typischen Plattenepithelnestern finden sich schmale, solide Stränge von undifferenzierten Zellen, offenbar die jüngsten wuchernden Teile. Diese Stränge zeigen stellenweise eine Andeutung von Lumen, stellenweise aber sieht man auch richtige Schläuche mit einschichtiger, kubischer Epithelauskleidung. Schließlich finden sich aber auch Drüsenschläuche mit hochzylindrischem Epithel. Man hat den Eindruck, daß die soliden Stränge aus undifferenziertem Epithel den Übergang darstellen. Aber Drüsenteile und Plattenepithelteile sind doch meist getrennt. An einigen wenigen Stellen schließlich sind die beiden Komponenten des

Tumors in direkter Berührung. So geht z. B. ein von Zylinderepithel ausgekleidetes Drüsenlumen an seinem einen Ende direkt über in ein Plattenepithelnest (Abb. 1).

Die Leber ist sehr blutreich, zeigt lokale Stauungen mit Atrophie der Leberzellbalken, Ikterus, Ödem und kleinzellige Infiltration der GLISSON'schen Kapsel in der Umgebung des Krebses.

In einer Netzmetastase findet sich ein reiner Plattenepithelkrebs, der stark verhornt ist. Eine Metastase der Darmserosa zeigt ebenfalls Plattenepithel, aber ohne Verhornung. In der Portaldrüse ist kein Krebs zu finden.

Zusammengefaßt besteht der Krebs also z. T. aus Zylinderepithel, z. T. aus Plattenepithel und in ganz geringer Menge findet sich ein Carzinoma simplex.

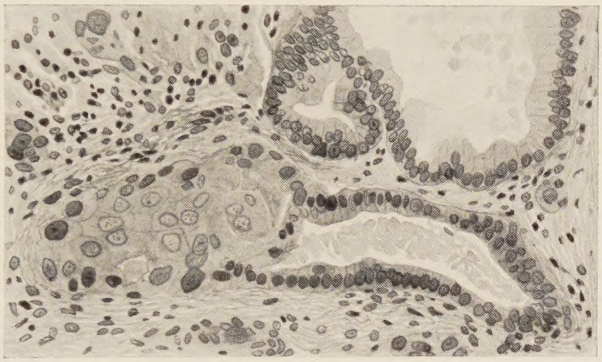

Abb. 1.
Fall 1. Mischkrebs der Gallenblase. Hämalaun-Eosin. Zeiss Ok. 1, Obj. D. D. Plattenepithel- und Zylinderepithelkrebs in engster Berührung.

Fall 2 (S. N. 121/24 Basel) betrifft eine 59jährige Frau, die von Herrn Prof. RÖSSLE auswärts seziert wurde. Aus dem Sektionsprotokoll geben wir einen Auszug wieder:

Leiche einer kleinen, stark abgemagerten, aber durch wassersüchtige Anschwellungen des Leibes und der Beine unförmigen Frau. Das Gesicht ist eingefallen, die Haut und die sichtbaren Schleimhäute sind bleich. Beim Einschneiden in den stark vorgewölbten Leib fließt sofort dunkelgelbe, klare Flüssigkeit heraus. Man stößt auf das zu einer dicken Platte verdickte und geschrumpfte Netz. An dem Bauchfell der Bauchwand sind, wie am Netz und am übrigen Bauchfell, besonders stark am Gekröse, dichtstehende, flach gewölbte, weiße Knoten von ziemlicher Härte zu finden. Die Därme sind allenthalben miteinander verbacken, auch die Leber ist mit der Umgebung verbacken. In der Gegend der Gallenblase stößt man auf vollständig feste Verwachsungen und Durchwachsungen mit der Geschwulst. Die Leber überragt den Rippenbogen um Handbreite. Das Zwerchfell steht beiderseits sehr tief. Ein DOUGLAS'scher Raum ist nicht vorhanden. Erst durch allmähliche Lösung bekommt man den Mastdarm und den Dünndarm von den Beckenorganen frei.

Die Gallenwege sind leicht durchgängig, erweitern sich sofort hinter der VATER'schen Papille, daselbst sitzen fazettierte Steine mit Eiter und eitrigem Fibrin bedeckt. Die Wand selbst ist blaß, weißlich, nicht zart. Bei dem Versuch, die Gallenblase freizulegen, reißen die sie bedeckenden Geschwulstmassen ein und es entleert sich dicker, schleimiger Eiter. Es stellt sich heraus, daß die Wand im Bereich des Gallenblasenhalses überhaupt nur aus morschem, weißem Geschwulstgewebe besteht, während sie im Fundusteil noch erhalten, aber von Krebs bedeckt und umwachsen ist. Die Lichtung ist erweitert, die Schleimhaut daselbst weiß, etwas streifig. Die Wand des Gallenblasenhalses und des D. cysticus sind weit und enthalten eitrigen Schleim mit Steinen.

Pathologisch-anatomische Diagnose:

Karzinose des Bauchfells mit Verwachsungen der Eingeweide, besonders des Beckens, ausgehend von Krebs des Gallenblasenhalses bei altem Empyem mit Stein. Starke Erweiterung des Cysticus und Choledochus mit eitrigem Inhalt und Steinen. Kachektische Wassersucht. Beiderseitiger Hydrothorax mit Kompression des rechten Unterlappens und fast vollkommener Kompressionsatelektase des linken Unterlappens. Terminales Lungenödem und Hypostase. Zeichen von Aspiration von Erbrochenem. Allgemeine Kachexie und Anämie. Rechtsseitige Hydronephrose infolge Karzinose des dem Ureter anliegenden Bauchfells. Erschlaffung des Herzens. Geringe verruköse Endocarditis der Mitralis. Thrombose der unteren Hohlvene und ihrer Äste bis in die Beine.

Mikroskopisch wurden damals untersucht:

Abstrichpräparat aus einem Knoten des Bauchfells, das große, protoplasmareiche, einfache Epithelien nach Art von Plattenepithelien darbot.

Netzmetastase: Sehr weicher, fast stromaloser Krebs aus protoplasmareichen, nicht deutlich epithelial zusammenhängenden Elementen, am ehesten Plattenepithelien.

Gegend der Cysterna chyli: die großen Lymphwege sind von Chylus erfüllt. Rings herum anaplastischer, kleinnestriger Krebs, der z. T. drüsenartige Räume bildet.

Bei der jetzigen Untersuchung standen uns Schnitte durch die Gallenblase und durch das Pankreas zur Verfügung.

Schnitte durch die Gallenblase:

Ein Teil des Tumors wird gebildet durch solide Nester von polygonalen, protoplasmaarmen Zellen mit chromatinreichem, rundlichem oder ovalem, oft auch spindeligem Kern. Diese Zellen bilden größere und kleinere Gruppen, die getrennt sind durch meist dünne Bindegewebssepten, aber miteinander durch breitere und schmälere Krebszellbrücken in Verbindung stehen, so daß ein unregelmäßiges, netzartiges Bild entsteht. In manchen dieser Zellnester gleichen die einzelnen Zellen einander vollkommen, in anderen aber lassen sich gewisse Unterschiede erkennen. So gibt es Krebsnester und -bänder, deren peripherste Zellen besonders dicht in 1—2 Reihen zusammenstehen, ihr Kern ist besonders dunkel gefärbt, von länglicher Form, und stellenweise stehen diese Zellen radiär. Die zentralen Zellen sind an diesen, aber auch an anderen Stellen bisweilen größer, protoplasmareicher, der Kern etwas heller, oft mit deutlichem Nucleolus. In manchen dieser Zellnester werden dann die innersten Zellen sehr groß, das Protoplasma färbt sich bisweilen

stark mit Eosin, die Kerne sind blasig oder schollig, die Zellgrenzen oft undeutlich, schließlich sieht man Kernzerfallsbilder und an einigen Stellen mehr oder weniger ausgedehnte Nekrosen. Es finden sich dann Cysten mit körnigem Detritus, ausgekleidet von einem mehrschichtigen, plattenepithelartigen Epithel. In verschiedenen Epithelnestern sieht man da und dort kleinere oder größere Lücken erfüllt mit zellarmem, ödematösem Gewebe. Die an diese Lücken anstoßenden Zellen zeigen oft kein besonderes Verhalten, oft aber sind sie radiär um sie angeordnet, so daß man den Eindruck von Drüsen bekommt. An wenigen Stellen sind mehrere solcher Lücken nebeneinander, oft nur getrennt durch einen schmalen Streifen von Krebszellen. Es findet sich ein durch Bindegewebe abgeschlossener, größerer solcher Herd, der hauptsächlich aus ödematösem, äußerst zellarmem Gewebe besteht, das durch einige schmale Bindegewebssepten mit dünnem, oft nur einschichtigem Krebszellbelag in mehrere kleine Räume abgeteilt ist, dazwischen finden sich einige wenige Krebszellnester aus protoplasmaarmen Zellen mit chromatinreichem Kern. Das Stroma ist eher zellarm, gegen das anliegende Gewebe zu infiltriert mit kleinen Rundzellen. Stellenweise entsendet das Bindegewebe in größere Krebsnester ganz feine Ausläufer, so daß oft zwischen 2 Krebsnestern nur 1 Bindegewebszelle sich befindet. Wenn die Tumorzellen etwas spindelige Form haben und die Bindegewebszellen etwas breiter sind, ist oft nicht zu entscheiden, wo der Krebs aufhört und das Stroma anfängt.

Andere Tumorpartien bieten das typische Bild eines Plattenepithelkarzinoms, das in soliden Strängen und Nestern wuchert. Die peripheren Zellen sind sehr dunkel gefärbt und stehen palisadenartig angeordnet und entsprechen der Basalzellschicht der Epidermis. Nach innen zu folgen dann Zellen mit deutlichen Intercellularbrücken, typische Stachelzellen. An den meisten Stellen geht die Entwicklung nur so weit, an wenigen Stellen aber findet man Keratohyalinkörnerbildung und schließlich Hornbildung, kenntlich an der roten Farbe bei Hämalaun-Eosinfärbung. Hie und da sind die Hornlamellen zwiebelschalenartig geschichtet. An anderen Stellen folgen auf die Stachelzellschicht Zellen mit großem, hellem Protoplasma und blasigen, unregelmäßigen Kernen. Es kommt zu Riesenzellbildungen, zu Kernzerfallserscheinungen und zu Nekrosen. Oft sind solche Nekrosen von Plattenepithel rings umschlossen. Wenn solche Plattenepithelnester und Stränge von dicht gelagerten Zellen gebildet sind, so sind sie bei schwacher Vergrößerung kaum oder überhaupt nicht von den oben beschriebenen Stellen eines Ca. simplex zu unterscheiden. Auch die ganze Art der Wucherung ist sehr ähnlich. Erst bei Betrachtung mit Ölimmersion ist eine Entscheidung durch Nachweis der typischen Stachelzellen möglich.

Wenn man die Übergänge aufsucht zwischen den aus undifferenzierten, protoplasmaarmen Zellen mit chromatinreichem Kern bestehenden Krebsnestern und den typischen Plattenepithelnestern, so erkennt man, daß in undifferenzierten Krebssträngen sich zuerst eine periphere Schicht von palisadenartig angeordneten Zellen bildet, je weiter man gegen das typische Plattenepithel fortschreitet, desto häufiger werden unter den zentralen Zellen Stachelzellen angetroffen. Das Stroma ist stellenweise ziemlich zellreich und besteht aus langen, spindeligen Bindegewebszellen.

An mehreren Stellen trifft man auf typische Drüsenbildungen. In unregelmäßiger Anordnung liegen Drüsenräume nebeneinander, die ausgekleidet sind von einem einschichtigen, hohen Zylinderepithel. Die Kerne sind sehr dunkel gefärbt und stehen an der Basis der Zellen. Stellenweise besteht

offenbar noch eine Sekretion, es finden sich cystisch erweiterte Drüsenräume mit schleimigem Inhalt, das Epithel ist weniger hochzylindrisch oder kubisch. Das Stroma ist nicht besonders zellreich.

In sämtlichen Tumormetastasen sind Mitosen nicht besonders zahlreich.

Im Gebiet aller dieser 3 verschiedenen beschriebenen Anteile des Tumors stößt man auf ausgedehnte Nekrosen. Was die Verteilung der 3 Arten von Tumor anbelangt, so ist diese sehr unregelmäßig und uncharakteristisch. Die verschiedenen Anteile des Tumors sind nicht streng voneinander isoliert, sondern berühren sich, finden sich eng nebeneinander und es sind Übergangsbilder und Mischformen zu sehen.

Abb. 2.

Fall 2. Hämalaun-Eosin. Zeiss Komp. Ok. 4. Zeiss Apochr. 8 mm. Ursprüngliche Schleimhaut zur Hauptsache mit vielschichtigem Epithel bekleidet, in welchem Stachelzellen nicht nachweisbar sind (Basalzellen). Wahrscheinlich noch kein Krebs, sondern präcanceröse Wucherung der Basalzellen der Gallenblase.

Wir haben schon die engen Beziehungen beschrieben, die zwischen dem undifferenzierten Carzinoma simplex und dem Plattenepithel bestehen. Ebenso sind Übergangsformen zwischen dem Carcinoma simplex und dem Adenokarzinom zu beobachten: Man sieht da und dort drüsenähnliche Bildungen, deren Zellen aber den undifferenzierten Zellen des Carcinoma simplex entsprechen. Es gibt Stellen, wo solide Zapfen des Carcinoma simplex ein Lumen bekommen, das von typischem Zylinderepithel ausgekleidet ist. Eine besonders interessante Stelle findet sich in einem Schnitt nahe dem Fundus der Blase. Dort findet man, gegen das Lumen zu und zwar radiär zu diesem gestellt, größere und kleinere, längliche Drüsenlumina, die mit einem vielschichtigen Epithel ausgekleidet sind, dessen einzelne Zellen protoplasmaarm

sind und einen stark gefärbten Kern besitzen, kurz den Zellen des Carcinoma simplex entsprechen. An wenigen Stellen dazwischen sieht man Lumina mit teilweise noch hochzylindrischem Epithel. Es scheint sich an dieser Stelle um die ursprüngliche Schleimhaut der Gallenblase zu handeln, denn die Drüsen stehen auf der nirgends durchbrochenen Basalmembran und die Gallenblasenwand ist unversehrt, sie zeigt nur eine kleinzellige Infiltration und eine leichte Hyperämie (Abb. 2). Wenn man diese Stelle weiter verfolgt, so kommen dann unterhalb der noch intakten Muscularis einige kleine Carcinoma simplex-Nester, weiter dann eine krebsige Durchwucherung der stark infiltrierten Muscularis mit teils adenomatösen, teils soliden Tumormassen.

An anderen Stellen sieht man eine innige Vermischung von Adenokarzinom und Carcinoma simplex derart, daß wohl Drüsenbildung vorliegt, aber nur teilweise ist das Epithel einschichtig zylindrisch, dazwischen ist es mehrschichtig zylindrisch oder einfach kubisch, oder aber mehrschichtig, von polygonalen Zellen gebildet, außerdem ist das Lumen oft teilweise oder ganz aufgehoben, indem sich darin Nester vom Carcinoma simplex-Typus befinden, die mit dem auskleidenden Epithel verbunden sind, in es übergehen. Schließlich sieht man an mehreren Stellen ein wirres Durcheinander von Zellen, die teils hochzylindrisch sind und in kürzeren oder längeren Reihen zusammenstehen, nie aber ein Lumen bekleiden. Es sieht aus, als ob kleine Stücke von einschichtigem Zylinderepithel durcheinander geschüttelt worden wären. Dazwischen finden sich teils locker zusammenhängende, polygonale Zellen, teils solidere Carcinoma simplex-Nester.

Zwischen benachbarten Plattenepithel- und Zylinderepithelstellen liegt fast immer als Zwischenglied einfaches, undifferenziertes Karzinom. An einer Stelle aber findet sich Plattenepithel und Drüsenepithel in enger Berührung, ähnlich wie im Fall 1.

Schnitte durch das Pankreas: Im Pankreas bildet der Krebs teils solide Nester, teils wuchert er in Bändern und Schleifen, die sich teilen und wieder vereinigen, so daß Lumina gebildet werden und ein fast alveoläres Bild entsteht. Die Zellen des Krebses sind polygonal oder spindelig, plasmaarm, der Kern chromatinreich, mit undeutlicher Struktur. Intercellularbrücken sind nicht zu sehen.

Zusammengefaßt wird der Krebs gebildet teils aus undifferenzierten Zellen (Carcinoma simplex), teils aus Plattenepithel, teils aus Zylinderepithel.

Fall 3 (S. N. 282 14 Jena) betrifft eine 50jährige verheiratete Frau. Aus dem Sektionsprotokoll seien folgende kurze Angaben ausgezogen:

Sehr fettleibige Frau mit zitronengelber Färbung der Haut und der Schleimhäute. Wunde am Oberbauch von Probelaparotomie, in Ordnung. Verwachsungen an der Leber mit Querdarm, Zwerchfell und Netz, besonders in der Gegend der Gallenblase, daselbst um eine faustgroße derbe Verdickung. Bauchfell glatt. Kein Erguß in der Bauchhöhle. Leber sehr groß, von dunkelgrüner Farbe, auf den Schnittflächen stark dunkelgrüne und etwas einsinkende Mittelpunkte der Läppchenzeichnung.

Die Gallenblase ist klein, beim Einschneiden entquillt weißer Eiter. Es entleeren sich zahlreiche ungefähr haselnußkern- bis erbsengroße fazettierte gelbliche Steine. Die Wand des Gallenblasengrundes ist schwartig verdickt, die Schleimhaut hier dünn und glatt, ohne Netzzeichnung, von gelbweißer

Farbe. In der Gegend des Gallenblasenbettes ist in den vorderen Teilen des rechten Leberlappens eine derbe, ziemlich gleichmäßige hellgelbe Geschwulstmasse eingelagert, die unscharf in die Gallenblasenwand und in das umliegende Lebergewebe übergeht. Ähnliche weißgelbliche Einlagerungen finden sich verstreut auch im übrigen Lebergewebe. Sie folgen meistens periportalen Zügen oder liegen in der Lichtung mittelgroßer Pfortaderäste. Die groben Gallenwege sind durchgängig, die Papille entleert auf Druck etwas gelbliche Flüssigkeit. Bei Öffnung des Querdarmes sieht man an der oben genannten Verwachsungsstelle ein Loch der Schleimhaut, dessen Geschwürsgrund aus weichen Massen besteht.

Pathologisch-anatomische Diagnose:

Derbes Karzinom des Ductus cysticus und choledochus, übergreifend auf die Leber und das Colon transversum mit Ulceration desselben. Metastasen in der Leber. Cholelithiasis und eitrige Cholecystitis. Hochgradiger Ikterus der Haut und aller Organe mit Ausnahme des Gehirns. Ikterische Nekrosen der Leber. Braune Atrophie und trübe Schwellung des Myocards. Terminales Lungenödem. Pleuritische Adhäsionen. Geringes Ödem der Nieren. Atrophie und frische Schwellung der Milz. Chronischer Darmkatarrh. Residuen von chronischer Salpingitis und Periappendicitis. Schleimhautpolyp der Cervix uteri. Intramurales Myom. Osteosklerose des Schädeldachs. Geringe allgemeine Arteriosklerose. Zeichen vorgenommener Probelaparotomie.

Die mikroskopische Untersuchung der Schnitte durch den Tumor ergibt einen typischen Mischkrebs. Wir sehen viele unregelmäßig zusammenliegende Drüsenlumina, die von einem hohen, einschichtigen Zylinderepithel ausgekleidet sind. Die Kerne stehen basalwärts. Viele dieser Lumina enthalten reichlich abgeschilferte Zylinderzellen und entsprechend fehlt stellenweise die Epithelauskleidung. Manche dieser Zylinderzellen sind blasig, manche sogar zu Siegelringzellen umgewandelt, also ist offenbar eine Sekretion vorhanden. Zwischen diesen Drüsen verstreut sind da und dort typische Plattenepithelnester zu finden, teils im Lumen liegend, teils im auskleidenden Epithel, teils auch im bindegewebigen Stroma. Diese Nester bestehen meist aus großen, unförmlichen Zellen mit ziemlich rot gefärbtem (Eosin) Protoplasma und großem, feinstrukturiertem Kern. Man sieht mehrere Riesenzellen, Einschachtelung von einer Zelle in die andere, meist sind Intercellularbrücken zwischen den Zellen zu sehen. Diese Plattenepithelnester sind oft sehr klein, aus nur wenigen Zellen bestehend. An vielen Stellen finden sich Zylinderepithel und Plattenepithel in direkter Berührung. Der Tumor ist in ausgedehnten Partien nekrotisch. Die Kernfärbung ist überall sehr schlecht, so daß nicht alle Bilder richtig beurteilt werden konnten. Carcinoma simplex-Stellen wurden nicht beobachtet.

Zusammengefaßt wird der Tumor aus Zylinderepithel und Plattenepithel in inniger Mischung gebildet.

b) Ein Fall von reinem Plattenepithelkrebs der Gallenblase.

Fall 4 betrifft eine 68jährige Frau.

Die Sektion (S. N. 65/27 Basel) ergab folgendes:

Bei der Eröffnung der Bauchhöhle liegen die Därme richtig. Der Pylorus ist im Bereich der Gallenblase zusammen mit dem Quercolon zu einer festen

Tumormasse verlötet. Die Leber überragt den Rippenbogen nicht. Beim Versuch, Quercolon und Pylorus zu trennen, reißen markige, weißliche Geschwulstmassen im Bereich der Gallenblase ein, und es entleert sich eine fetzig krümelige, mit Eiter untermischte Masse. In der Gallenblasenhöhlung, die ebenfalls fetzig ist, findet sich ein kleinwalnußgroßer Pigmentkalkstein.

Die Leber ist sehr groß, über der Gallenblase sieht man weißliche Tumormassen sich über die Oberfläche vorwölben. Beim Schnitt durch den rechten Leberlappen gelangt man in diesem Gebiet in eine gut mandarinengroße Höhlenbildung, die mit grünlichen Eitermassen angefüllt ist. Die Hauptmasse des Tumors sitzt rings um die Gallenblase herum und nimmt vorwiegend die vorderen Teile des rechten Lappens ein. Das übrige Lebergewebe ist stark bluthaltig, die Leberläppchen graugelblich, ungleich groß, undeutlich zu sehen. Die Gallenwege sind durchgängig. Der D. choledochus ist beträchtlich erweitert. Nahe der Papilla Vateri findet sich ein fazettierter, kirschkerngroßer Stein. Der vom Tumor stark umwachsene D. cysticus enthält 3 kleine Steine.

Pathologisch-anatomische Diagnose:

Ulcerös zerfallendes, weiches Karzinom der Gallenblase mit kontinuierlichem Einwuchern in das benachbarte Lebergewebe und regionären Metastasen in portalen Lymphdrüsen. Erweiterung des Choledochus mit vereinzelten kleinen Gallensteinen im Cysticus und an der Papilla Vateri. Schwellung, Trübung und Dissoziation der übrigen Leber. Ausgedehnter Zerfall der Tumorpartien im Lebergewebe. Chronische Sepsis: Septische Erweichung der Milz, hochgradige Erschlaffung, Trübung und braune Degeneration des Herzens. Thrombose beider Venae femorales mit puriformer Erweichung der Thromben. Trübung und Erschlaffung der Nieren. Chronisches Emphysem und geringgradiges hypostatisches Ödem der Lungen. Vollkommene Entfettung und ödematöse Schwellung der Nebennieren. Etat criblé. Schiefrige Induration der rechten Lungenspitze mit zugehörigem Kalkherd im Hilus.

Mikroskopisch wurden die in die Leber einwuchernden Tumormassen an einem topohistologischen Schnitt nach Christeller untersucht:

Die Schnitte durch das Geschwulstgewebe zeigen vor allem ausgedehnte Nekrosen und Stellen mit mangelhafter Kernfärbung. Man sieht, daß die Geschwulstzellen in plattenepithelartigen Verbänden zusammenstehen. Die einzelnen Zellen sind polygonal, die Zellgrenzen nicht überall deutlich. Die Kerne sind meist eher hell, mit feiner Struktur. Da und dort zeigen die Zellverbände konzentrische Schichtung. Verhornung ist nicht deutlich nachzuweisen, dagegen sieht man da und dort Interzellularbrücken zwischen den Zellen. Manche Zellen sind blasig, groß, man stößt auf Riesenzellen und atypische Mitosen. An anderen Stellen findet man größere Herde, in welchen die Geschwulstzellen durch feinste Bindegewebssepten in kleine Gruppen oder Streifen, ja einzeln abgeteilt sind. Wenige Tumorstellen bestehen aus Bändern von protoplasmaarmen Zellen mit chromatinreichen Kernen. Das Stroma bildet breitere und schmälere bindegewebige Septen, die durch kleinzellige Infiltration oft sehr zellreich sind. In die Leber wuchert das Geschwulstgewebe diffus ein, die Leberzellbalken sind auseinandergedrängt, zersplittert, zerdrückt und zeigen zahlreiche Fettvakuolen. Die Glisson'sche Kapsel ist entzündlich infiltriert.

Der Tumor besteht also zum großen Teil aus Plattenepithel, daneben finden sich wenige indifferente Tumorstellen.

In allen vier Fällen konnten also Stachelzellen mit Interzellularbrücken nachgewiesen und somit Plattenepithel mit Sicherheit festgestellt werden.

Im Falle 4 ist Mischkrebs nicht mit Sicherheit auszuschließen, da an irgendeiner kleinen, durch die Schnitte nicht getroffenen Stelle Zylinderzellkrebs gewesen sein konnte.

III. Herkunft des ortsfremden Epithels und Metaplasie.

Bevor wir die Möglichkeiten der Herkunft des Plattenepithels betrachten, wollen wir kurz an Analogien erinnern. So wurden heterologe Plattenepithelkrebse auch in der Schilddrüse, in Magen, Pankreas, Blinddarm, Rectum, in den Luftwegen und im Uterus beobachtet. In gutartigen Tumoren wurde ein Nebeneinander von Plattenepithel und Zylinderepithel gesehen: so in cystischen Mammaadenomen, in Speiseröhren- und Scheidencysten. Mischkrebse kommen schließlich außer in der Gallenblase auch in Magen, Pankreas und Cöcum, in den Luftwegen, in der Prostata und im Uterus vor.

Im allgemeinen werden von den Autoren 3 Möglichkeiten für die Entstehung des ortsfremden Epithels angeführt, nämlich:

1. Keimversprengung.
2. Herüberwachsen des ortsfremden Epithels aus der Nachbarschaft.
3. Metaplasie.

Was das Vorkommen von Plattenepithel in der Gallenblase anbelangt, so verwerfen die meisten Autoren die beiden ersten Erklärungsmöglichkeiten, wohl mit Recht; denn in ihrer Entwicklung kommt die Gallenblase nie in Berührung mit dem plattenepithelbildenden Ektoderm, entsteht sie doch ziemlich spät als Erweiterung der unpaaren Leberdarmpforte, also als Abkömmling des Endoderms. Und auch für ein Hinüberwachsen ist die Entfernung bis zum nächsten Plattenepithel viel zu groß. Möglich wäre diese Entstehung wohl nur bei längerem Bestehen einer Verbindung mit den äußeren Bauchdecken, bei Fistelbildung.

Es bleibt somit die Metaplasie als letzte Erklärungsmöglichkeit. Aber die Metaplasiefrage ist noch umstritten, es herrschen noch verschiedene Ansichten. Die meisten Forscher nehmen eine solche an und sind auch darin einig, daß undifferenzierte Zellen dabei eine Rolle spielen müssen. Die ursprüngliche Ansicht von Virchow, wonach die Metaplasie als eine Änderung des Zellcharakters unter Persistenz der Zellen definiert wird, ist heute allgemein verlassen. Orth bezeichnet die Metaplasie als „Umbildung eines wohlcharakterisierten Gewebes in ein anderes, ebenfalls wohlcharakterisiertes, aber sowohl morphologisch wie funktionell von jenem verschiedenes Gewebe". Es werden also von der wahren Metaplasie abgetrennt die Pseudometaplasien, wie: bloß morphologische Änderung infolge mechanischer Einwirkung (Allo- oder

Dysmorphie, Orth), bloße Weiterdifferenzierung in angefangener Richtung, z. B. Hornbildung im Epithel der Harnblase (Prosoplasie, Schridde), Fälle, bei welchen schon in gewissem Grade differenzierte Embryonalzellen sich zu einem für ihren Standort ortsfremden Epithel entwickeln, das im angrenzenden Gewebe ortsgewohnt wäre, z. B. Magenschleimhautinseln im Ösophagus (Heteroplasie, Schridde), ferner Gewebsneubildung auf Grund von Epithelheterotopien durch Keimversprengung oder Verdrängung eines Epithels durch ein anderes.

Nach Lubarsch geht die echte Metaplasie immer mit Neubildung von Zellen einher; er spricht von „atypischer Regeneration, Wucherung mit Umdifferenzierung". Die sich neubildenden Zellen nehmen unter den veränderten Verhältnissen eine veränderte Struktur an. Die Metaplasie ist also aufs engste mit Regeneration verknüpft, überhaupt mit Vorgängen, die Zellproliferationen hervorrufen. So wurde denn auch in allen den Fällen von Gallenblasenkrebs mit Plattenepithel, die wir in der Literatur durchsehen konnten, zugleich Cholecystitis mit Steinen gefunden. Auch in unseren 4 Fällen wurden Steine beobachtet. Es wirken also Gallensteine und Cholecystitis als Proliferationsreize, die zu Metaplasie führen können. Auch Epithelmetaplasien an anderen Stellen hängen eng mit entzündlichen Reizen zusammen, so ist dies für die Luftwege bei Grippe (Askanazy), bei Tuberkulose (Goldzieher) und bei Pneumonien der Ratte (Teutschländer) nachgewiesen. Experimentell gelang es u. a. Kawamura durch Exzisionen in der Trachealschleimhaut von Hunden und Katzen und durch Verzögerung der Heilung mittelst Aderlässen in 2 von 12 Fällen Plattenepithel an der Stelle der Läsion nachzuweisen.

Der stärkste zu Zellwucherung führende Reiz ist aber offenbar der „Krebsreiz". Es fragt sich nun, ob das in Cancroiden der Gallenblase gefundene Plattenepithel erst im Krebs aufgetreten ist, oder ob es allein durch Cholecystitis und Cholelithiasis entstanden, und erst nachher der Krebs an dieser Stelle im metaplastischen Epithel gewachsen ist. Mit anderen Worten: Genügt in der Gallenblase Cholecystitis und Cholelithiasis zur metaplastischen Bildung von Plattenepithel? Deetz hat, allerdings ohne Auswahl der Fälle, 300 Gallenblasen untersucht und nie Plattenepithel gefunden. Dagegen gelang es Lubarsch, in einem Fall von Cholelithiasis solches nachzuweisen ohne Tumorbildung. Das würde dafür sprechen, daß sich Plattenepithel in der Gallenblase meist erst im Krebs entwickelt. Man muß aber berücksichtigen, daß eine Plattenepithelinsel in einer Gallenblase auch bei genauer Untersuchung sehr leicht übersehen wird, so daß das Vorkommnis vielleicht doch häufiger und damit die Möglichkeit gegeben ist, die reinen Plattenepithelkrebse von metaplastisch veränderten Schleimhautstellen ausgehen zu lassen.

Wir haben schon bemerkt, daß undifferenzierte Zellen bei der Metaplasie eine große Rolle spielen. Herxheimer nimmt an, daß aus

der Embryonalzeit liegen gebliebene, indifferente Zellen die Fähigkeit haben, bei entzündlichen und anderen Reizzuständen Plattenepithel zu bilden, er zieht also entwicklungsgeschichtliche Anomalien zur Erklärung heran. Solche Zellgruppen aus der Embryonalzeit sind aber noch nicht nachgewiesen worden. Schridde kommt auf Grund seiner Untersuchungen über die Entwicklung des Speiseröhrenepithels dazu, den endodermalen Zellen auch postembryonal die Fähigkeit zuzusprechen, Zylinderepithel und Plattenepithel zu bilden. Die Umbildung ist aber keine direkte, sondern zuerst vollzieht sich eine Rückdifferenzierung, ein „Herabsinken des ortsdominierenden Organmerkmales unter die Qualitätshöhe des ortsunterwertigen", dann kommt das ortsunterwertige Merkmal zur Ausbildung, es entstehen ortsfremde Epithelzellen (indirekte Metaplasie). Schridde nimmt also nicht ursprünglich indifferente Zellen an, aber läßt die Umbildung über ein indifferentes Stadium gehen. Auch mit der „atypischen Regeneration" Lubarsch's ist die Vorstellung von Rückdifferenzierung der Tochterzellen verbunden, bevor die Neudifferenzierung zur Ausbildung kommt.

Die meisten Autoren haben sich der Ansicht Lubarsch's angeschlossen, so Awoki, Plenge, Oberling, und auch Buchmann gibt als natürlichste Erklärung: Entdifferenzierung der Zellen bis zu einer Stufe, die befähigt ist, unter gewissen Umständen eine für den betreffenden Ort fremde Epithelart zu bilden. Awoki und Plenge fügen bei, daß derartige Vorgänge zur Erklärung nicht einmal nötig seien, da der Krebs sowieso bei der erhöhten Wachstumsenergie seiner Zellen zu Entdifferenzierung und Umdifferenzierung führen könne.

Andere Autoren lehnen die indirekte Metaplasie ab, einerseits weil man die „Rückdifferenzierung und Entdifferenzierung" nicht zur Erklärung brauche (Siegmund), andererseits weil eine „Entdifferenzierung" unbewiesen sei und nicht existiere (Teutschländer). „Anaplasie" gibt es nach Teutschländer nicht, sondern es handelt sich bei den so gedeuteten Erscheinungen um mangelhafte Ausdifferenzierung, „da die Zellen, durch die Proliferation in Anspruch genommen, offenbar keine Gelegenheit zur Differenzierung finden". Die beiden letztgenannten Autoren betrachten als die bei den ortsfremden Epithelbildungen eine wichtige Rolle spielenden undifferenzierten Zellen die Basalzellen.

Krompecher hat in verschiedenen Arbeiten die sog. Basalzellentheorie aufgestellt und begründet. Nach ihm finden sich in den mit einschichtigem Zylinderepithel ausgekleideten Schleimhäuten und in den großen Ausführungsgängen der Drüsen, an der Basis der Zylinderzellschicht vereinzelt und zerstreut protoplasmaarme, rundliche oder ovale Zellen mit chromatinreichem Kern. Diese Zellen gleichen den Basalzellen in der äußeren Haut, aus ihnen regeneriert sich z. T. das Drüsen- und Zylinderepithel. Solche Zellen konnten an vielen Zylinderepithel-

schleimhäuten gefunden werden, so in Magen, Wurmfortsatz, Dickdarm, Endometrium. Diesen indifferenten Zellen schreibt Krompecher die Fähigkeit zu, unter pathologischen Verhältnissen Plattenepithel zu bilden. Sie sind also imstande, sowohl Zylinder- als Plattenepithel hervorzubringen. Bei entzündlichen und anderen Reizzuständen wuchern diese Zellen: So konnten Basalzellenwucherungen „Basalzellenhyperplasien" bei Kehlkopftuberkulose (Goldzieher), im Bronchialepithel, hypertrophischen Prostatadrüsen, im Vas deferens, in der Parotis und in der Brustdrüse gefunden werden. Diese Basalzellwucherungen sind praeneoplastische Veränderungen. Die den Basalzellgeschwülsten der Epidermis äußerst ähnlichen Tumoren und Krebse im Magendarmkanal und Uterus läßt Krompecher von solchen Basalzellwucherungen ausgehen und nennt sie deshalb auch Basalzellenkrebse. Wenn das Zylinderepithel über einer Basalzellhyperplasie sich abstößt, so kann daraus echtes Plattenepithel entstehen. Somit gehen auch die Plattenepithelkrebse der Zylinderepithelschleimhäute von Basalzellwucherungen als praeneoplastischen Gebilden aus. Während also Schridde und Lubarsch ihr Gewicht auf Entdifferenzierung, Rückbildung, Umdifferenzierung legen und Herxheimer embryonale, indifferente, liegen gebliebene Zellgruppen annimmt, schreibt die Theorie Krompecher's den noch nicht differenzierten, postembryonalen pluripotenten Basalzellen die Fähigkeit zu, sich regeneratorisch zu ortsfremdem Epithel zu differenzieren.

Dieser Theorie haben sich verschiedene Forscher angeschlossen, u. a. Teutschländer, Siegmund, Meyenburg. Teutschländer wandte diese Anschauung speziell auf die Epithelmetaplasien im Respirationstraktus an. Er sieht die Basalzellen als „die physiologischen Träger des Umwandlungsvermögens gewisser Epithele" an und nennt sie „Knotenzellen". Die Wucherung dieser Zellen bei entzündlichen Zuständen beschreibt er als „Basalzellcumuli". Zur Erklärung der „Metaplasie" nimmt er einen „potentiellen Gleichgewichtszustand" in der sich teilenden Zelle an. Unter physiologischen Verhältnissen findet eine „isogene Regeneration" statt. Unter pathologischen Verhältnissen, also auch im Krebs, vollzieht sich eine „anisogene Regeneration", indem „andere, der Zelle noch vom Ei her innewohnende, unverbrauchte Potenzen das Übergewicht erlangen".

IV. Basalzellen der Gallenblase.

Beschreibungen und Bilder von Basalzelltumoren in den Krompecher'schen Arbeiten schienen uns eine so große Ähnlichkeit mit manchen unserer Befunde zu haben, daß wir auf den Gedanken gekommen sind, ob nicht vielleicht in der Gallenblase Basalzellen zu finden

seien, ob dann nicht gewisse als anaplastische, uncharakteristische oder variable Gallenblasenkarzinome angesehene Tumoren Basalzellkrebse seien, und ob nicht endlich das Vorkommen von Plattenepithel in der Gallenblase als ortsfremde Differenzierung von Basalzellen aufzufassen sei.

Wir haben deshalb 21 Gallenblasen mit Entzündung oder Steinbildung auf Basalzellen untersucht. Da das Sektionsmaterial meist zu spät zur Fixation kommt und kein Epithel mehr erhalten ist, wurden speziell Operationspräparate, die der Pathologischen Anstalt zur Diagnose zugesandt wurden, bearbeitet. Es wurde gewöhnlich ein Stück aus dem Halsteil und eines aus dem Fundus der Blase in Paraffin eingebettet und in Serienschnitten untersucht. Wir haben in allen untersuchten Gallenblasen Zellen gefunden, die offenbar den Namen „Basalzellen“ im Sinne Krompecher's verdienen. Es handelt sich um Zellen, die vereinzelt und zerstreut, gelegentlich aber auch bis zu vieren nebeneinander an der Basis des Zylinderepithels auf der Basalmembran liegen. Die ganze Zelle ist kleiner als die Zylinderzelle, das Protoplasma häufig undeutlich, klein. Der Kern ist ebenfalls kleiner als der der Zylinderzellen, aber kompakter, chromatinreicher, eine Struktur ist nur undeutlich erkennbar. Der Form nach ist der Kern rundlich oder oval, hie und da länglich und liegt mit der Längsachse parallel zur Basalmembran, oft zeigt er Ecken oder kleine Spitzen. Hie und da ist die ganze Zelle deutlich dreieckig und zwischen die auseinanderweichenden basalen Teile zweier Zylinderzellen eingeschoben. Da und dort sahen wir den Kern besonders dunkel gefärbt, rund, rosettenartig, offenbar ein Stadium einer Mitose. Wir trafen auch auf Stellen, wo in einer Basalzelle 2 Kerne sind, während das Protoplasma deutlich einheitlich ist. Ob aber eine Mitose oder Amitose vorlag, war nicht zu entscheiden. Schließlich lagen an mehreren Stellen bis 4 solcher Zellen auf einem Häufchen zusammen. Bei der Beurteilung solcher Bilder wurden natürlich Schrägschnitte ausgeschlossen. Die im Epithel entzündeter Blasen häufig anzutreffenden Leukocyten sind wegen ihrer charakteristischen Kernform kaum mit den Basalzellen zu verwechseln. Schwieriger ist oft die Unterscheidung von Lymphocyten. Diese haben aber einen runderen und noch kompakteren Kern. Außerdem erlaubt oft die Berücksichtigung des Bindegewebes eine Entscheidung. Wenn gerade über sauberem Bindegewebe ohne jede entzündliche Infiltration an der Basis des Epithels solche Zellen liegen, so wäre es gezwungen, hier entzündliche Wanderzellen anzunehmen. Und die Wanderzellen sind oft daran kenntlich, daß sie bei ihrem Durchmarsch durch das Epithel von einem hellen Hof umgeben sind.

Dank der Freundlichkeit von Herrn Prof. Ludwig von der Anatomischen Anstalt in Basel war es uns möglich, an der gesunden und kurz nach dem Tode fixierten Gallenblase eines Enthaupteten unsere Befunde

nachzuprüfen. Auch in der normalen Gallenblase finden sich an der Basis des Zylinderepithels protoplasmaarme, chromatinreiche Zellen, Basalzellen (Abb. 3). Aber in der gesunden Blase sind diese Zellen einzeln oder höchstens zu zweit nebeneinander zu sehen. Die Vermehrung der Basalzellen in Gallenblasen mit Entzündung oder Steinbildung ist also gering. Daß wir keine größeren „Basalzellcumuli", „Basalzellhyperplasien" gesehen haben, kann auf die zu geringe Zahl unserer Fälle

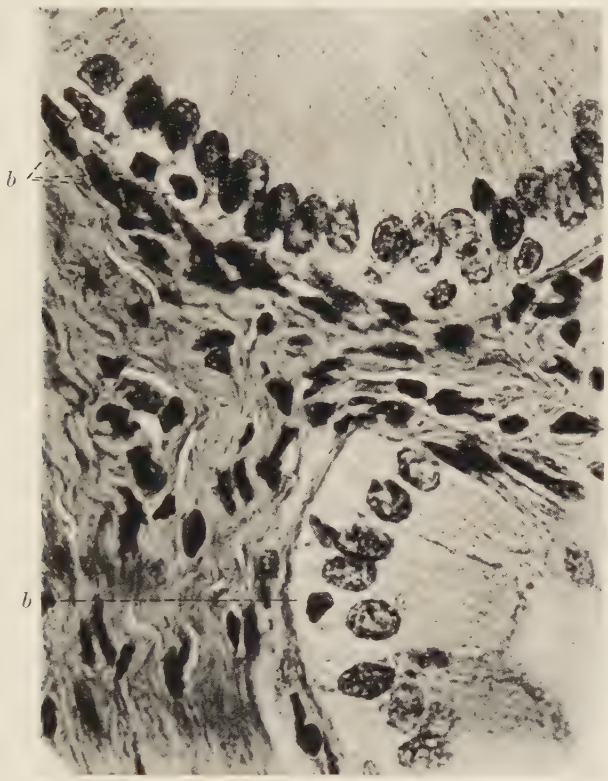

Abb. 3.
Präparat aus der anatomischen Anstalt in Basel. Azanfärbung. Zeiss Komp. Ok. 4, Zeiss Imm. 1,25. Basalzellen (b) in der gesunden Gallenblase.

(21) zurückgeführt werden. Auch in den Bronchien zeigen nicht alle Fälle von Grippe oder Diphtherie Basalzellwucherungen. Auch kann man annehmen, daß die Basalzellen der Bronchialschleimhaut infolge ihrer embryologisch engen Verbindung mit der Ösophagusschleimhaut, wo normalerweise vielschichtiges Plattenepithel gebildet wird, durch viel geringere Regenerationsreize zur Wucherung, d. h. zur Bildung eines vielschichtigen Epithels angeregt werden, als die Basalzellen der Gallenblase. Dafür spricht auch der seltene Befund von Plattenepithel in der Gallenblase ohne Tumorbildung (der oben erwähnte Fall Lubarsch).

V. Zwei Fälle von Basalzellkrebs der Gallenblase.

Nachdem also in der Gallenblase Basalzellen vorhanden sind, liegt der Gedanke nahe, daß auch hier analog den KROMPECHER'schen Befunden in anderen Zylinderepithelschleimhäuten Basalzellentumoren vorkommen. Wir konnten zwei solche Fälle von Basalzellkrebs der Gallenblase beobachten.

Fall 5 (S. N. 356/27 Basel) betrifft eine 73jährige Hausfrau, bei der klinisch nicht an Gallenblasenkarzinom gedacht worden war. Erst bei der Sektion fand sich als Nebenbefund ein Tumor der Gallenblase. Die betreffenden Stellen im Sektionsprotokoll lauten:

Situs: Die Leber ist groß, läßt oberflächlich zahlreiche feine, z. T. etwas eingezogene Höcker erkennen, besonders derb sind die Höckerbildungen im Bereich des rechten Leberrandes. Hier findet sich in der Gegend des Gallenblasenbettes ein großer, harter Knoten, mit dem Querdarm und Netz verwachsen sind. Auch der Fundus der Gallenblase ist in die Geschwulst einbezogen.

Der Magen und das Duodenum werden in situ aufgeschnitten. Bei Pressen auf die Gallenwege läßt sich aus dem Choledochus krümelige, schleimig-glasige, von gelben Stippchen durchsetzte Flüssigkeit auspressen. Die Gallenblase ist im Fundusteil verhärtet und fest mit der Leber verwachsen. Im Blasenausgang läßt sich eine Gruppe von Steinen durchtasten. Der D. choledochus ist ziemlich weit, enthält ebenfalls Gallensteine. Der Cysticus ist weißlich verändert, offenbar vollkommen verschlossen. In der Gallenblase findet sich ein glasig heller, schleimiger Inhalt mit reichlich Gallensteinen. Die Schleimhaut ist weißlich pelzig verdickt. Der Hepaticus ist nicht besonders erweitert, vom aufgeschnittenen Choledochus aus läßt sich die Papilla Vateri leicht sondieren, sie ist ziemlich weit, zart.

Die Leber ist schlaff, mittelgroß, blutreich, sie enthält zahlreiche kirschkerngroße, derbe, weiße Knoten, die z. T. deutliche Einziehungen erkennen lassen. Die Läppchenzeichnung ist deutlich. Die Umgebung der Gallenblase ist von Tumorgewebe eingenommen. Dieses zeigt weißlich-gelbe Körnelung, von roten Bezirken durchmischt, sowie gelblich-nekrotische Herde. Im Bereich der festesten Verwachsungen ist die Gallenblasenschleimhaut höckerig und geschwulstartig verändert.

Pathologisch-anatomische Diagnose:

Chronische rezidivierende Endocarditis der Mitralis, Mitralinsuffizienz, frische weiße Erweichung der weißen Substanz des rechten Parietallappens. Chronische Stauung der Lungen mit brauner Induration und Hypostase. Ödem der rechten Lunge. Stauungsbronchitis.

Karzinom des Gallenblasenfundus mit kontinuierlichem Einwuchern in das umgebende Lebergewebe. Verschluß des Cysticus durch Gallensteine. Mäßiger Hydrops der Gallenblase. Vereinzelte Metastasen in den übrigen Leberlappen, Stauung der Abdominalorgane. Allgemeine Fettsucht.

Mikroskopisch wurde der von der Gallenblase kontinuierlich in die Leber einwuchernde Geschwulstknoten untersucht:

Die ursprüngliche Schleimhaut der Gallenblase ist fast epithellos, nur in Falten und Buchten findet man einzelne Stellen mit niedrig zylindrischem

oder kubischem Epithel. Daneben aber sieht man abgeschlossene, rundliche Drüsenlumina mit mehrschichtigem Epithel, dessen Zellen protoplasmaarm sind, mit einem ziemlich dunkel gefärbten Kern von kaum erkennbarer Struktur. Dann finden sich z. T. noch in der Schleimhaut, z. T. zwischen den Muskelfasern der Gallenblasenwand solide Nester von den gleichen Zellen. Die Gallenblasenwand ist stark verdickt und zeigt stellenweise reichliche Infiltration mit Lymphocyten. Die in die Leber einwuchernden Tumormassen sind auf große Strecken nekrotisch, es finden sich aber überall auch erhaltene Tumorpartien. Diese bestehen stellenweise aus vorwiegend kleinen Nestern und schmalen Bändern, die sich verzweigen, etwas gewunden verlaufen und untereinander anastomosieren, da und dort kolbenförmig enden und Andeutungen von Lumenbildung zeigen. Die Krebszellen sind wiederum protoplasmaarm, der Kern chromatinreich, rundlich oder oval, mit feiner Struktur. Das Stroma ist eher zellarm, stellenweise allerdings entzündlich infiltriert.

Fall 6 (E. 13/25) betrifft eine einer 54jährigen Patientin durch Operation entnommene Gallenblase, die der Pathologischen Anstalt zur Diagnose eingesandt worden war. Der damals verfaßte Bericht ergibt folgenden makroskopischen Befund:

Die übersandte Gallenblase enthält zahlreiche kleine und mehrere größere, fazettierte Steine von bräunlicher Farbe, auf ihrem Durchschnitt bestehen sie aus radiär angeordneten, gelben Kristallmassen mit einer braunen Schale bedeckt. Die Wand der Gallenblase ist stark verdickt, sie selbst ist stark geschrumpft. Die Schleimhaut ist höckerig, an einzelnen Stellen von bindegewebigen, erhabenen Leisten durchzogen. Der D. cysticus zeigt eine verdickte, schwielige Wand, daneben findet sich ein abgekapselter, stark kalkhaltiger Stein.

Die Schnitte konnten wir mikroskopisch nachuntersuchen:

Es zeigt sich, daß das Epithel stellenweise noch erhalten, hochzylindrisch, einschichtig ist. Dann kommt eine Stelle, wo das Epithel unruhig wird, es wird niedriger, mehrschichtig und in der Tiefe einer Einsenkung dringt ein solider Epithelzapfen in die Gallenblasenwand vor. Solide Nester, gebildet von den gleichen Zellen wie dieser Zapfen, finden sich in der Wand der Gallenblase zerstreut, die Nester sind ziemlich plump, stehen in Gruppen zusammen (Abb. 4). Da und dort sind die peripheren Zellen etwas dunkler gefärbt als die zentralen. Einzelne Zellnester sind zentral nekrotisch, so daß mit krümeligen Massen erfüllte Cysten entstanden sind, die ein mehrschichtiges Epithel tragen. An einzelnen Stellen zeigt der Krebs einen mehr drüsenähnlichen Bau, aber die Krebszellen sind dort, wie überall, polygonal, protoplasmaarm, mit chromatinreichem Kern. Im übrigen zeigt die Wand eine chronische, sklerosierende Entzündung vorwiegend mit Plasmazellen. Die zwischen den Krebsnestern durchziehenden Bindegewebssepten sind stellenweise hyalin entartet. An einer Stelle ist das Stroma myxomatös verändert.

Ein Schnitt aus dem Blasenausgang mit Übergang in den Cysticus zeigt keinen Krebs, wohl aber die oben erwähnten entzündlichen Erscheinungen. Außerdem finden sich hier in die Tiefe verlagerte Drüsenschläuche, welche eine vollkommen scharfe Begrenzung zeigen und von einem nicht sehr hohen Zylinderepithel ausgekleidet sind. Einzelne Räume sind cystisch erweitert.

Krompecher beschreibt in seiner Monographie „der Basalzellkrebs“ die verschiedenen Wucherungsarten der Basalzellen. Danach bilden sie solide, adenoide, cystische, tubulifere, infiltrative und parakeratotische Tumorgebilde.

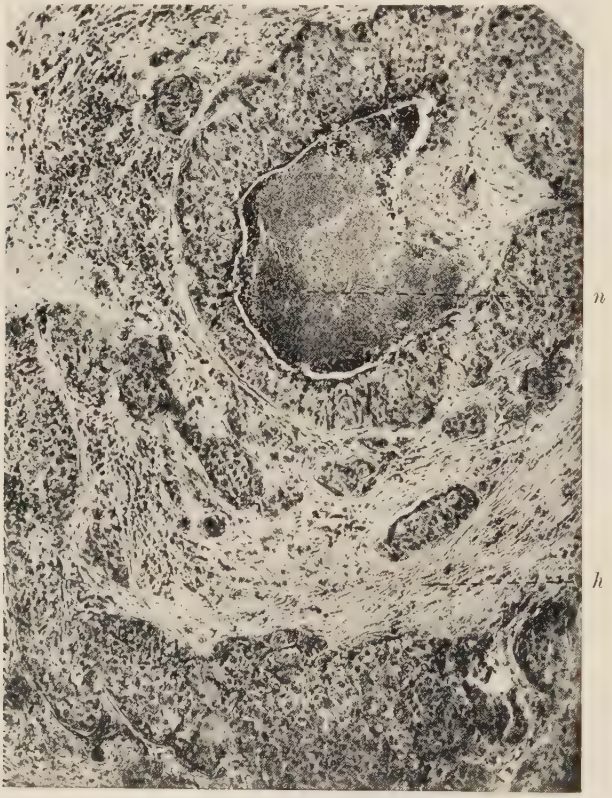

Abb. 4.
Fall 6. Hämalaun-Eosin. Zeiss Komp. Ok. 4, Zeiss Apochr. 8 mm. Solider Basalzellkrebs (Stachelzellen sind nirgends nachweisbar). n = nekrotische Massen. h = feinfleckige hyaline Entartung des Bindegewebes.

Bei der Diagnose der Basalzelltumoren soll berücksichtigt werden:

1. der direkte Zusammenhang mit dem Epithel,
2. der Zellcharakter,
3. die Architektur,
4. das Verhalten des Bindegewebes (oft hyaline, schleimige, chondromatöse Veränderungen).

Wenn wir nach diesem Vorgehen unsere beiden Fälle von Basalzellkrebs der Gallenblase beurteilen wollen, so ist im Fall 5 der direkte Zusammenhang mit dem Epithel nicht nachgewiesen. Der Zellcharakter und die Architektur entsprechen aber durchaus den Beschreibungen und

Bildern Krompecher's. Das Bindegewebe zeigt kein besonderes Verhalten. Den Fall 5 möchten wir als tubuliferen Basalzellkrebs der Gallenblase auffassen.

Im Fall 6 ist der Zusammenhang mit dem Epithel deutlich, Zellcharakter und Architektur sind typisch, das Bindegewebe ist z. T. hyalin entartet. Wir möchten diesen Fall als soliden, z. T. adenoiden Basalzellkrebs der Gallenblase bezeichnen. Es kann der Einwand erhoben werden, es handle sich in diesen beiden Fällen um anaplastisches Plattenepithel. Dafür bestehen aber absolut keine Anhaltspunkte. Außerdem gleichen die Krebszellen sehr stark denen, die wir in Gallenblasen an der Basis des Zylinderepithels gefunden und als Basalzellen im Sinne Krompecher's gedeutet haben.

VI. Neue Auffassung der Plattenepithel- und Mischkrebse der Gallenblase.

Die in Fall 1 und 4, besonders aber in Fall 2 beschriebenen, von protoplasmaarmen, undifferenzierten Krebszellen mit chromatinreichem Kern gebildeten Tumorstellen können wir, infolge der Übereinstimmung der Bilder mit Krompecher'schen Befunden an anderen Zylinderepithelschleimhäuten, mit Befunden von Teutschländer und Siegmund im Respirationstraktus, mit dem Befund von Meyenburg bei einem Tumor der Trachea, mit unseren eigenen Befunden im Fall 5 und 6 als Basalzellenkrebs auffassen. Besonders nahegelegt wird diese Deutung durch die im Fall 2 beschriebene Stelle, wo die ursprüngliche Schleimhaut durch Basalzellenwucherung vielschichtig geworden ist und, da Basalmembran und Blasenwand intakt sind, wahrscheinlich noch kein Krebs vorhanden ist (Abb. 2). Die Zellen dieses vielschichtigen Epithels gleichen aber vollkommen den Krebszellen in den Carcinoma simplex-Nestern.

Wie Krompecher, schreiben wir den undifferenzierten Basalzellen die Potenzen zu, sowohl Zylinderepithel als Plattenepithel zu bilden, gestützt durch Stellen, wo der Basalzellkrebs einerseits allmählich in Plattenepithel, andererseits in Zylinderepithel übergeht.

Fall 1 wäre also aufzufassen als Basalzellkrebs mit ausgedehnter Ausdifferenzierung teils zu Plattenepithel, teils zu Zylinderepithel.

Fall 2 wäre ein Basalzellkrebs von solidem, adenoidem und cystischem Typus mit teilweiser Ausdifferenzierung zu Plattenepithel und zu Zylinderepithel. Die Pankreasmetastase zeigt das Bild eines soliden und adenoiden Basalzellkrebses.

Im Fall 3 schließlich sind, wenigstens in unseren Schnitten, alle Tumorteile zu Plattenepithel oder Zylinderepithel ausgereift (natürlich können Teile des Zylinderepithelkrebses auch durch Wucherung der ursprünglichen Zylinderzellen entstanden sein).

Danach haben wir solche Tumoren als „Mischkrebse“ und nicht als „Doppelkrebse“ zu bezeichnen; denn unter Doppelkrebs verstehen wir Tumoren, die getrennt aufgetreten und erst später miteinander verschmolzen sind.

Im Fall 3 wäre möglich, daß schon vor der Krebsbildung Plattenepithel in der Gallenblase vorhanden war (durch ortsfremde Ausdifferenzierung von Basalzellen), und daß der Krebs an dieser Stelle, zugleich von Plattenepithel und Zylinderepithel ausgehend, zu wuchern begonnen hat. Dann ist auch die direkte Berührung und Durchwachsung von Plattenepithel und Zylinderepithel verständlich. In Fall 1 und 2 aber müssen wir eine erst intratumorale Plattenepithelbildung annehmen. Warum dann aber an einigen Stellen aus den undifferenzierten Basalzellen Plattenepithel und Zylinderepithel in direktem Nebeneinander entstanden ist, ist schwer befriedigend zu erklären. Die äußeren Einflüsse können wohl an so enger Stelle nicht so stark differieren. Man muß schon mit Oberling einen gewissen zellulären Mendelismus annehmen. Die undifferenzierten Basalzellen wären heterozygot und bei der Teilung können homozygote Tochterzellen, Plattenepithel und Zylinderepithel, direkt nebeneinander auftreten. Wenn wir solche Stellen mit „indirekter Metaplasie“ erklären wollen, so müssen wir wohl annehmen, daß die wuchernden Zylinderzellen an einer gewissen Stelle als solche bestehen können. Unmittelbar daneben wird durch Rückdifferenzierung und Weiterdifferenzierung in anderer Richtung Plattenepithel gebildet. Das ist aber unbefriedigend. Wenn aber angenommen wird, daß die Zylinderzellen als rückdifferenzierte Zellen gewuchert sind, und sich dann (evtl. auch durch Mendelismus) nebeneinander wieder Zylinderzellen, aber auch Plattenepithel gebildet haben, so ist der einzige Unterschied gegenüber unserer Auffassung der, daß wir von vornherein die indifferenten Basalzellen wuchern lassen, und deshalb die Annahme einer Rückdifferenzierung überflüssig ist.

Fall 4 ist aufzufassen als Plattenepithelkrebs ausgehend von wuchernden Basalzellen, die schon den Anstoß zur Plattenepithelbildung besaßen.

Ein vollkommen reiner Plattenepithelkrebs kann, wie schon bemerkt, auch ausgegangen sein von einer schon vorher bestehenden Plattenepithelinsel.

Für die Anhänger der „indirekten Metaplasie“ ist also im Mischkrebs das Adenokarzinom das Primäre, das Carcinoma simplex ist das durch Rückdifferenzierung entstandene Intermediärstadium, und der Plattenepithelkrebs ist daraus durch Weiterdifferenzierung in anderer Richtung entstanden. Wir glauben aber, daß in den Mischkrebsen der Gallenblase die undifferenzierten Carcinoma simplex-Stellen das Primäre sind, nämlich Basalzell-

krebs, und daß eine prosoplastische Weiterdifferenzierung nach zwei Richtungen hin möglich ist, nämlich einerseits zu Zylinderepithel, andererseits zu Plattenepithel. Danach sind wir mit Krompecher der Ansicht, daß der Ausdruck „Metaplasie" nicht am Platze ist, denn es handelt sich nicht um „Umbildung". Vielmehr wäre von „regeneratorischer Dysplasie" (Krompecher) zu sprechen.

VII. Zusammenfassung.

1. An der Basis des Zylinderepithels der normalen Gallenblase finden sich außer den bekannten Wanderzellen undifferenzierte Zellen, die im Sinne Krompecher's als Basalzellen zu bezeichnen sind.

2. Den pluripotenten Basalzellen wird die Fähigkeit zugeschrieben, sowohl Zylinderepithel als Plattenepithel zu bilden.

3. Entzündung oder Steinbildung als Regenerationsreiz bringt die Basalzellen in der Gallenblase nur zu geringer Wucherung und nur selten zur Bildung von Plattenepithel.

4. Meist ist erst ein „Krebsreiz" imstande, die Basalzellen zu stärkerer Wucherung und ortsfremder Differenzierung zu bringen:

Die Basalzellen können dabei als solche krebsig wuchern, es entstehen die verschiedenen Formen von Basalzellkrebs,

oder sie wuchern mit teilweiser oder vollkommener Differenzierung zu Plattenepithel, es entstehen Plattenepithelkrebse der Gallenblase,

oder sie wuchern mit teilweiser oder vollkommener Ausdifferenzierung sowohl zu Zylinderepithel als zu Plattenepithel; so entstehen Mischkrebse der Gallenblase.

Literaturverzeichnis.

Askanazy, Über die Veränderungen der großen Luftwege, besonders ihre Epithelmetaplasie bei der Influenza. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte, 49. Jahrg., Nr. 15, 1919.

Awoki, Über einen Hornkrebs der Gallenblase. Virchow's Arch., Bd. 258, S. 276, 1925.

Buchmann, Zur Lehre der Doppelkarzinome der Gallenblase. Arch. f. Verdauungskrankh., Bd. 16, S. 3, 1910.

Deetz, Vier weitere Fälle von Plattenepithelkrebs der Gallenblase. Ein Beitrag zur Frage der Epithelmetaplasie. Virchow's Arch., Bd. 164, S. 381, 1901.

Goldzieher, Über Basalzellenwucherungen der Bronchialschleimhaut. Zentralbl. f. allg. Path., Bd. 29, S. 506, 1918.

Herxheimer, Über heterologe Cancroide. Ziegler's Beitr., Bd. 41, S. 348, 1907.

Kawamura, Beiträge zur Frage der Epithelmetaplasie. Virchow's Arch., Bd. 203, S. 420, 1911.

Krompecher, Basalzellen, Metaplasie und Regeneration. Ziegler's Beitr., Bd. 72, S. 163, 1924.

—, Über die Basalzelltumoren der Zylinderepithelschleimhäute. Ziegler's Beitr., Bd. 65, S. 79, 1919.

—, Der Basalzellenkrebs. Gustav Fischer, Jena 1903.

Lubarsch, Einiges zur Metaplasiefrage. Verhandl. d. Deutschen path. Ges., Stuttgart 1906, S. 198.

Meyenburg, Über eine Basalzellengeschwulst der Trachea mit teilweiser Differenzierung zu Pflaster- und Zylinder- resp. Flimmerepithel. Zentralbl. f. allg. Path., Bd. 30, S. 577, 1920.

Mönckeberg, Über einen Fall von Doppelkrebs der Gallenblase. Zugleich ein Beitrag zur Metaplasiefrage. Virchow's Arch., Bd. 169, S. 359, 1902.

Oberling, Cancers hétéromorphes et métaplasie épitéliale. Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer, Février 1921, S. 16.

—, Métaplasie pavimenteuse stratifiée des conduits excréteurs du pancréas. Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer, Mars 1921, S. 155.

Orth, Referat über Metaplasie auf dem Internat. Medizin. Kongreß Budapest 1909.

Plenge, Beitrag zur Frage der Krebse mit ortsfremdem Epithel. Virchow's Arch., Bd. 264, S. 370, 1927.

Schridde, Die ortsfremden Epithelgewebe des Menschen. Gustav Fischer, Jena 1909.

Siegmund, Krebsentwicklung in Bronchiektasen. Virchow's Arch., Bd. 236, S. 191, 1922.

Simmonds, Über Mischkrebs der Gallenblase. Zentralbl. f. allg. Path., Bd. 22, S. 577, 1911.

Teutschländer, Über Metaplasie und Krebsbildung. Verhandl. d. Deutschen path. Ges., Göttingen 1923, S. 184.

—, Über Epithelmetaplasie mit besonderer Berücksichtigung der Epidermisierung der Lungen. Zentralbl. f. allg. Path., Bd. 30, S. 433, 1919.